

**VERBESSERUNG DER THERAPEUTISCHEN
WIRKUNG DES NEODYM - YAG - LASERS
BEI DER BEHANDLUNG ARTERIELLER
ULCUSBLUTUNGEN DURCH DIE LOKALE
INJEKTION VON ADRENALIN**

STEFAN A. MARTINOFF

1987



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554619_0084

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München
Vorstand: Prof.Dr.med. E. Buchborn

V e r b e s s e r u n g d e r t h e r a -
p e u t i s c h e n W i r k u n g d e s
N e o d y m - Y A G - L a s e r s b e i d e r
B e h a n d l u n g a r t e r i e l l e r U l c u s -
b l u t u n g e n d u r c h d i e l o k a l e
I n j e k t i o n v o n A d r e n a l i n .

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Stefan A. Martinoff
aus
München
1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter : Prof. Dr. K. Loeschke

Mitberichterstatter : Prof. Dr. med. E. Buchborn

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter : Dr. med. W. Heldwein

Dekan : Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 19.03.1987

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung	5
1.1 Risikofaktoren der Ulcusblutung	6
1.1.1 Schock	6
1.1.2 Blutungsintensität	7
1.1.3 Blutungsrezidiv	8
1.1.4 Begleiterkrankungen	8
1.1.5 Lebensalter	8
1.2 Wesentliche Faktoren in der Behandlung der Ulcusblutung	9
1.2.1 Diagnose und Behandlung des Schocks	9
1.2.2 Notfallendoskopie und Risikoeinstufung	9
1.2.3 Endoskopische Lasertherapie	11
2. Fragestellung	14
3. Patienten und Methoden	16
3.1 Patienten	16
3.2 Methoden	18
3.2.1 Vorbereitung und Prämedikation	18

3.2.2	Lokale Infiltration	18
3.2.3	Lasertherapie	19
3.2.4	Beobachtung und Nachbehandlung	21
3.2.5	Auswertung und statistische Verfahren	22
4.	Ergebnisse	24
4.1	Altersverteilung	24
4.2	Geschlechtsverteilung	25
4.3	Lokalisation der Blutungsquellen	26
4.4	Risikofaktoren	27
4.5	Gesamtergebnisse in Gegenüberstellung beider Gruppen	29
4.6	Reaktivierung der Forrest IIa - Blutungen	31
4.7	Zeitintervall zwischen Laser und Rezidivblutung	33
4.8	Postoperative Rezidivblutungen	34
5.	Diskussion	35
6.	Zusammenfassung	40
7.	Literaturverzeichnis	43
8.	Lebenslauf	50

1. EINLEITUNG

Die Blutung ist die häufigste Komplikation der Ulcuserkrankung und darüberhinaus die häufigste ulcusbedingte Todesursache. ((29))

Bis vor wenigen Jahren war die Behandlung der Ulcusblutung, sofern sie nicht spontan sistierte, eine Domäne der Chirurgie.

Die Gesamtletalität ist in den letzten 30 Jahren konstant bei 10 Prozent geblieben. Im gleichen Zeitraum stieg der Anteil der über 60 - jährigen Patienten von 20 auf 50 Prozent an. ((01)) Somit ist die chirurgische Therapie effektiver geworden.

Dennoch stellt die Ulcusblutung nach wie vor eine Herausforderung zur Entwicklung weniger risikoreicher, endoskopischer, Behandlungsmethoden dar.

1.1 Risikofaktoren der Ulcusblutung

Für den Ausgang der Ulcusblutung ist eine Reihe von Risikofaktoren maßgebend. (Blutungsintensität bzw. Blutverlust, Rezidivblutungen, Alter 60 Jahre, Begleiterkrankungen) belastet. ((03,08,10,23)) Im Zentrum der Gefährdung steht der hypovolämische Schock. Auf seine Pathophysiologie soll deshalb zunächst näher eingegangen werden.

1.1.1 Schock

Charakteristischerweise tritt bei der gastrointestinalen Blutung eine absolute Hypovolämie auf. Um die Perfusion und damit die O₂-Versorgung primär lebenswichtiger Organe (Herz und Gehirn) aufrechtzuerhalten, antwortet der Organismus mit einer ausgeprägten sympathico - adrenergen Reaktion (Zentralisation).((28))

Im Zentrum des pathophysiologischen Geschehens steht jetzt die Mikrozirkulationsstörung. Die Engstellung der Arteriolen führt einerseits zur Erhöhung des Gefäßwiderstandes mit nachfolgendem Wiederanstieg des arteriellen Blutdruckes, andererseits zum Abfall des hydrostatischen Kapillardrucks und damit zur Verminderung des effektiven Filtrationsdruckes. Eiweißarme Flüssigkeit wird vermehrt in den Kreislauf aufgenommen. Es kommt zum Abfall des Hämatokrits bzw. der Plasmaviskosität.((20,35))

Bei kleinerem Blutverlust (bis ca. 15 % des Blutvolumens) kann durch diese Gegenreaktion das gesamte intravasale Volumen innerhalb von 24 Stunden wieder normalisiert werden.

Die weniger ausgeprägte Konstriktion der Venolen bewirkt vorübergehend eine relative Zunahme des

zirkulierenden Blutvolumens. Durch die Zunahme der Herzfrequenz steigt das Herzminutenvolumen.((02))

Kommt die Blutung nicht zum Stehen, so geht diese "frühe Schockphase" in die "späte Schockphase", die sogenannte schockspezifische Vasomotion, über. Die anhaltende lokale Hypoxie führt nun zur Dilatation der Arteriolen bei fortbestehender Konstriktion der Venolen und damit zur Erhöhung des intrakapillären Filtrationsdruckes.((20,35))

Durch die in das Interstitium eintretende Flüssigkeit steigen wiederum Hämatokrit und Blutviskosität an.

Kann dieser circulus vitiosus therapeutisch nicht durchbrochen werden, so kommt es zur Zellaggregation, zur intrakapillären Gerinnung und zur irreversiblen Blutstase mit Gewebsanoxie und Ausprägung der typischen Schockbedingten Organveränderungen.((28))

Diese frühen und späten Schockreaktionen spielen sich an den verschiedenen Organen zu unterschiedlichen Zeitpunkten ab, wobei zumindest tierexperimentell im Intestinaltrakt der O₂ - Partialdruck bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt abfällt.

Alle sonstigen wesentlichen Risikofaktoren der gastrointestinalen Blutung sind entweder ein Maß für das abgelaufene Schockgeschehen (Blutungsintensität, Blutverlust, Rezidivblutungsrate) oder werden in hohem Maße durch den hämorrhagischen Schock mitbestimmt. (Alter ² 60, Begleiterkrankungen)

1.1.2 Blutungsintensität

Die Blutungsintensität, beurteilt nach Hb, Hk und akuter Transfusionsmenge korreliert mit der Letalität.((06)) Liegt endoskopisch eine aktive Ulcusblutung vor, so ist die Letalität ebenfalls signifikant höher ((29)) und steigt weiter an bei

spritzenden arteriellen Blutungen.

1.1.3 Blutungsrezidiv

70 % der akuten gastroduodenalen Ulcusblutungen kommen spontan zum Stehen. ((40)) In 10 % der Fälle hält die Blutung an, in den übrigen 20 % kommt es meist innerhalb der ersten 48 Stunden zu einer Rezidivblutung ((22)). Diese Frührezidive sind mit einem deutlich vermehrten Letalitätsrisiko belastet. ((29))

1.1.4 Begleiterkrankungen

Gleichzeitig bestehende Begleiterkrankungen erhöhen ebenfalls die Gefährdung durch die gastrointestinale Blutung. Die Letalität steigt mit der Anzahl der konkomittierenden Erkrankungen. ((31))

1.1.5 Lebensalter

Mit zunehmenden Lebensalter erhöht sich das Risiko der Blutung des oberen Gastrointestinaltraktes. Es konnte in mehreren Studien gezeigt werden, daß insbesondere nach dem 6. Lebensdezennium die Letalität der Ulcuserkrankung steil ansteigt ((03,06,01)). Dieses erhöhte Risiko beim alten Menschen hängt sicher einerseits mit dem zunehmenden Auftreten von Begleiterkrankungen, zum andern mit der insgesamt größeren Gefährdung durch den Schock zusammen.

1.2 Wesentliche Faktoren in der Behandlung der Ulcusblutung

Für eine erfolgreiche Behandlung der Ulcusblutung sind unter Berücksichtigung dieser Risikofaktoren 3 wesentliche Forderungen zu stellen.

- 1.) Rasche Erkennung und Therapie des Schocks.
- 2.) Frühzeitige Identifizierung der Blutungsquelle und Feststellung der Blutungsaktivität.
- 3.) Risikoarme, zuverlässige Blutstillung

1.2.1 Diagnose und Behandlung des Schocks

Diagnose und Behandlung des Schocks sind medizinischer Standard und sollen in diesem Rahmen nicht gesondert abgehandelt werden.

1.2.2 Notfallendoskopie und Risikoeinstufung

Die frühzeitige Identifikation und Lokalisation der Blutungsquelle ist endoskopisch in über 90 % der Fälle möglich. Darüber hinaus können durch die Notfallendoskopie die Aktivität der Blutung bzw. Stigmata einer abgelaufenen Blutung festgestellt werden.((04,24)) Aufgrund dieser Kriterien hat Forrest ((12)) 1974 eine Klassifikation insbesondere der Ulcusblutungen vorgeschlagen, die in modifizierter Form heute allgemeine Gültigkeit hat.

T a b e l l e 1 . 2

Klassifizierung der Blutungsaktivität nach Forrest

Forrest I - laufende Blutung	I a arteriell spritzend I b sickernd
Forrest II - stehende Blutung	II a sichtb. Gefäßstumpf II b Läsion von Koageln oder Hämatin belegt
Forrest III - keine Blutung	Keine Stigmata einer stattgehabten Blutung

Von besonderer prognostischer Bedeutung sind die arteriell spritzenden Ulcusblutung (Forrest Ia) und das Ulcus mit nichtblutendem sichtbaren Gefäßstumpf (Forrest IIa).((38)) Diese beiden Stadien sind eigentlich nur verschiedene Phasen derselben arteriellen Ulcusblutung.((34))

Die Letalität der Forrest Ia - Ulcusblutung ist etwa 10 x höher als die der Ulcusblutungen Forrest I b und II b ((23,41))

Die Rate der frühen Blutungsrezidive steigt bei nichtblutenden sichtbaren Gefäßstümpfen auf bis zu 86 % ((14,34,38))

Damit verbunden ist wiederum ein erhöhtes Gesamtrisiko.

Die Notfallendoskopie gewährleistet somit nicht nur eine sichere Identifikation und Lokalisation der Blutungsquelle, sondern ermöglicht anhand der

Blutungsstigmata auch die Definition von Risikopatienten. ((04,12,24,34,37))
Eine frühzeitige Notfallendoskopie halten wir deshalb nach wie vor für essentiell wichtig.

1.2.3 Endoskopische Lasertherapie

Schon die frühen Erfahrungen mit der Notfallendoskopie haben Überlegungen initiiert, wie man auf endoskopischem Wege gastrointestinale Blutungen behandeln könnte. Alle Ansätze, die weiter verfolgt wurden, beruhen ausschließlich oder teilweise auf dem Prinzip des Gefäßverschlusses durch Koagulation. Die eingehendsten Untersuchungen, sowohl experimentell wie klinisch, sind mit dem Laserlicht durchgeführt worden. ((05,07,11,16,17,25,27,36,39))

Laser ist die Abkürzung von "Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation". Dies bedeutet "Lichtverstärkung durch induzierte Emission von Strahlung".

Auf die Praxis bezogen ist Laser ein monochromatisches, kohärentes Licht mit geringer Divergenz, das heißt eine Hochleistungslichtquelle, die durch scharfe Fokussierung hohe Energiedichten auf eine kleine definierte Fläche abgeben kann.

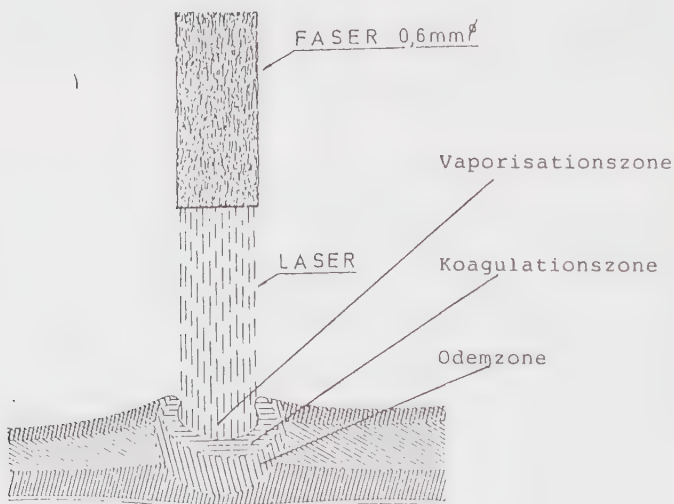


Abbildung 1:
Wirkung des Laserlichtes auf die Magenwand

Nach Absorption des Laserlichtes im lebenden Gewebe entsteht Hitze. Diese bewirkt je nach Temperaturhöhe Aufwärmung, Koagulation, Karbonisation bzw. Vaporisation. Zur Blutstillung wird vor allem die Koagulation benötigt.

Für die klinische Anwendung hat der Laser folgende vorteilhafte Eigenschaften:

- 1) Applikation der Energie ohne Berührung der Blutungsquelle.
- 2) Definierte Eindringtiefe, abhängig von der Wellenlänge.
- 3) Relativ exakte Quantifizierbarkeit der Gewebekoagulation.

Experimentell wurden 2 Laserarten, der Argon - Laser und der Neodym - YAG - Laser geprüft. Gegenüber dem Argon - Laser besitzt der Neodym - YAG - Laser eine höhere Ausgangsleistung und damit eine größere Eindringtiefe. Außerdem wird er im Blut weniger absorbiert.

Aufgrund dieser physikalischen Eigenschaften hat sich der Neodym - YAG - Laser auch in der klinischen Anwendung bei der gastrointestinalen Blutung als vorteilhaft erwiesen ((17)) und wird heute in der Praxis ausschließlich angewendet.

2 . F r a g e s t e l l u n g

An unserer Klinik wird die Behandlung von Ulcusblutungen mit dem Neodym - YAG - Laser seit 1975 durchgeführt. Unsere Ergebnisse zeigen mit anderen, teils kontrollierten Studien, daß die Neodym - YAG - Laserkoagulation die Rezidivblutungsrate, die Frequenz von Notfalloperationen und die Letalität senkt. ((16,17,19,25,36)). Jedoch sind die Behandlungsergebnisse bei einer Selektion von schweren arteriellen Ulcusblutungen (Forrest Ia und IIa) unbefriedigend. Eine anhaltende Blutstillung ist bei Ulcusblutungen Forrest Ia nur in etwa 50 % der Fälle, bei Ulcusblutungen Forrest IIa in etwa 2/3 möglich. ((25))

Diese Ergebnisse decken sich mit unseren Erfahrungen.

Rutgeerts stellte 1984 in einer ersten Studie einen neuen Therapieansatz vor, bei dem die lokale Infiltration der Blutungsquelle mit Adrenalin 1:10000 mit einer nachfolgenden Laserkoagulation kombiniert wird. ((26))

Durch die Infiltration mit Adrenalin wird eine vorübergehende Blutstillung erzielt, während die Koagulation mit dem Neodym - YAG - Laser den anhaltenden Gefäßverschluß bewirkt.

Die ersten positiven Ergebnisse mit dieser neuen Therapieform sollten in einer vergleichenden Studie geprüft werden, deren Fragestellung lautet:

Kann die Effektivität des Neodym - YAG - Lasers in der Behandlung arterieller Ulcusblutungen durch lokale Adrenalin - Infiltration verbessert werden.

3. Patienten und Methoden

3.1 Patienten

Im Zeitraum von Januar 1980 bis Dezember 1983 wurden in unserer Abteilung 392 Patienten mit Blutungen im oberem Gastrointestinaltrakt einer Notfallendoskopie unterzogen (siehe Tab. 3.1). In 211 Fällen wurden gastroduodenale Ulcera diagnostiziert, davon 30 mit einer spritzenden arteriellen Blutung (Forrest Ia) sowie 36 mit nichtblutendem Gefäßstumpf. Alle 30 Forrest Ia - Blutungen und 21 der Forrest II a - Blutungen wurden mit alleiniger Laserkoagulation behandelt und als Gruppe A in unserer Studie retrospektiv ausgewertet.

15 Patienten mit Forrest IIa - Blutungen mußten aufgrund der Anwendung anderer therapeutischer Verfahren (lediglich stabilisierende Maßnahmen, Polidocanol - Injektion in die Blutungsquelle, Notfall - Operation). oder wegen des zusätzlichen Vorliegens von Ösophagusvarizen von der Auswertung ausgeschlossen werden.

Von Februar 1984 bis Februar 1986 gelangten 241 Patienten mit oberer Gastrointestinalblutung zur Notfallendoskopie (siehe Tab. 3.1). Von den 106 Patienten mit gastroduodenalen ulcera wiesen 6 das Stadium Forrest Ia und 26 das Stadium Forrest IIa auf. Diese 32 Patienten wurden alle mit der kombinierten Therapie behandelt (Gruppe B).

Beide Therapiegruppen wurden bezüglich primärer Blutstillung, Rezidivblutung, permanenter Blutstillung, Notfalloperationsfrequenz und Letalität verglichen.

T a b e l l e 3 . 1

Verteilung der Blutungsquellen im oberen GI - Trakt

Diagnose	Anzahl	
	1980 - 1983 (4 Jahre)	1984 -1986 (2 Jahre)
Ösophagusvarizen	108	45
Ulcus ventriculi	98	49
Ulcus duodeni	103	47
U. pepticum jejuni	10	10
Erosionsblutungen	23	24
Mallory-Weiß-Riß	19	18
Refluxösophagitis	8	15
Tumoren	4	8
Angiodysplasie	4	-
Sonstige	15	25
Gesamt	392	241

3.2 Methoden

3.2.1 Vorbereitung und Prämedikation

Die Patienten wurden zuerst auf die Intensivstation gebracht. Nach Stabilisierung von Kreislauf und Gerinnung wurde dann zum frühestmöglichen Zeitpunkt, -in der Regel innerhalb 4 - 6 Stunden-, die Notfallendoskopie mit eventueller Therapie durchgeführt.

Prämediziert wurden 5 - 10 mg Diazepam i.v. . Die Anwendung eines anästhesierenden Rachensprays ist wegen der generellen Aspirationsgefahr kontraindiziert.

Bei erhöhter Aspirationsgefahr, wurde eine Intubationsnarkose eingeleitet.

3.2.2 Lokale Infiltration von Adrenalin

Zur lokalen Infiltration wurde eine Adrenalin - Lösung in der Verdünnung 1 : 10000 mit NaCl 0,9 %ig (nur in Einzelfällen 1 : 5000) verwendet.

Zunächst wurden 3 - 7 Depots von 2 - 3 ml ringförmig um das Gefäß bzw. in den Ulcusgrund injiziert. Dadurch kommt es in der Regel zu einer vorübergehenden Blutstillung. Die dann zu beobachtende weißliche Entfärbung der Schleimhaut um die Blutungsquelle herum bildet sich, -wie Nachuntersuchungen ergeben haben-, innerhalb weniger Stunden zurück und hinterläßt keine weiteren Defekte.

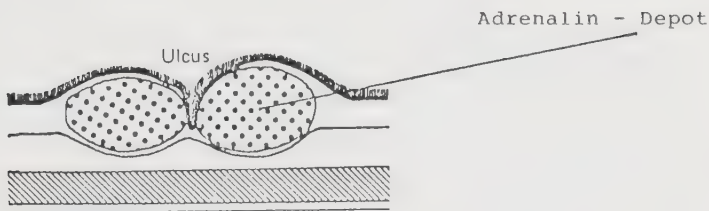
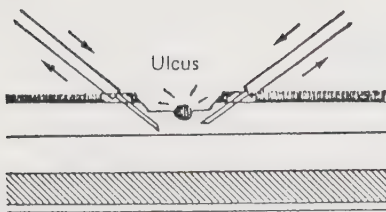


Abbildung 2:
Prinzip der Blutstillung von arteriellen
Ulcusblutungen durch lokale Infiltration von
Adrenalin 1:10000.
((nach Soehendra 1982))

3.2.3 Lasertherapie

Der verwendete Laser emittiert im infrarotnahen Spektralbereich ($\lambda = 1,06 \mu\text{m}$).

Die Laserkoagulation wurde mit Impulsen von 0,5 bis 1,0 s Dauer mit der höchsten verfügbaren Leistung (etwa 80 Watt an der Lichtleiterspitze) durchgeführt. Zunächst wurde das Laserlicht rund um das Gefäß appliziert, um durch Koagulation und Ödem den Blutzufluß verringern, zuletzt direkt auf den Gefäßstumpf, um einen anhaltenden Verschluss herbeizuführen.

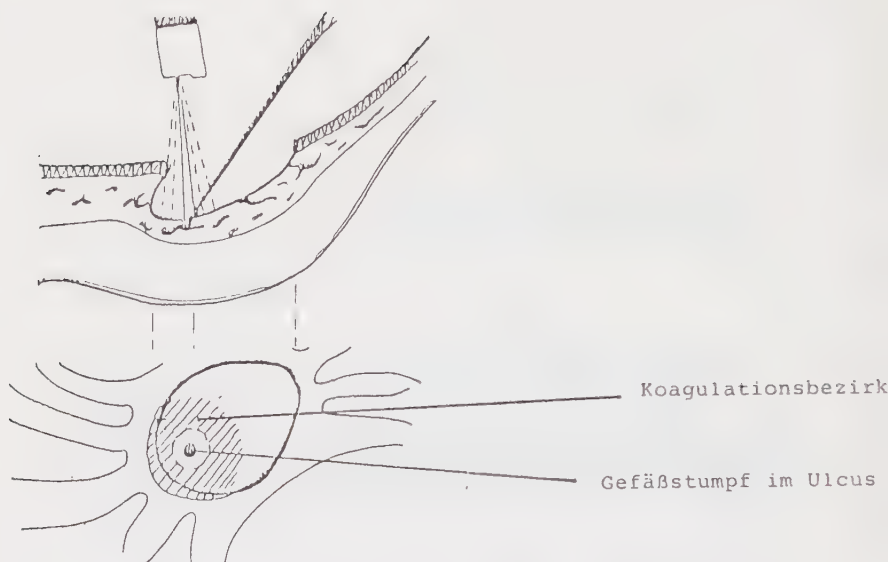


Abbildung 3
Endoskopische Laserapplikation bei arterieller
Ulcusblutung ((nach Kiefhaber 1984))

Bis inklusive 1980 wurde zur Energieübertragung die trikonische Quarzfaser nach Nath und Kiefhaber ((21)) benutzt. Sie ist teflonummantelt und wasserdicht in einen Instrumentierkanal eines zweikanaligen Endoskops eingebaut.

Die Strahlenausgangsdivergenz beträgt 4,2 Grad.

Seit 1981 wurde eine ebenfalls teflonummantelte Quarzfaser von 0,6 mm Durchmesser verwendet, die durch jedes Endoskop mit normalkalibrigem Instrumentierkanal eingeführt werden kann. Da die Faser offen aus dem Endoskop austritt, ist zur Sauberhaltung der Laserspitze eine Umspülung mit CO₂ - Gas erforderlich. Die Divergenz der austretenden Strahlung beträgt ca. 10 %. Allerdings kann die Faser ganz dicht an die

Blutungsquellen herangeführt werden.

Diese Faser hat sich aufgrund ihrer einfachen Handhabung und der deutlich geringeren Kosten allgemein durchgesetzt; die ständige, meist unregelmäßige Gasinsufflation ist jedoch ein wesentlicher Nachteil.



Trikonische Quarzfaser nach Dr. Nath
(voller Winkel 4,2°)



Flexible Quarz-Siliz-Faser
(voller Winkel 10°)

Abbildung 4

Divergenz des Nd - YAG Laserlichts an verschiedenen Lichtleitern ((Nach Kiefhaber 1984))

In der Therapiegruppe B wurde zunächst die lokale Infiltration von Adrenalin (siehe 3.2.2) und anschließend die Laserapplikation (siehe oben) vorgenommen.

In der Therapiegruppe A wurde die ausschließliche Lasertherapie in gleicher Weise durchgeführt.

3.2.4 Beobachtung und Nachbehandlung

Bei allen Patienten erfolgte prinzipiell eine Nachbeobachtung von mehreren Tagen in der Intensivstation. Bei unkompliziertem Verlauf wurde eine Kontrollendoskopie nach 24 bis 48 Stunden, im weiteren dann wöchentlich durchgeführt.

3.2.5 Auswertung und statistische Verfahren

3.2.5.1 Datenerfassung

Die Datensammlung wurde mit für beide Gruppen einheitlichen Fragebögen durchgeführt. Der Fragebogen beinhaltet im wesentlichen folgende Punkte:

- 1.) Anamnestischer Teil mit Hinweisen auf die Ulcuserkrankung, Gastrointestinale Blutung (früher und aktuell), Vor-Operationen und Begleiterkrankungen.
- 2.) Darstellung des aktuellen Blutungsereignisses mit Symptomatik, Labor und Risikofaktoren.
- 3.) Genaue Angabe des Endoskopie - Befundes und der durchgeführten Therapie.
- 4.) Verlaufsbeobachtung bis zur Entlassung aus der stationären Behandlung.

In der prospektiven Gruppe wurden nach der endoskopischen Therapie, -in der ersten Woche täglich, danach wöchentlich-, Blutungssymptome, Hb-Wert, Transfusionseinheiten, Kontroll-Endoskopien sowie Blutungskomplikationen dokumentiert.

In der retrospektiven Gruppe wurden diesselben Daten anhand der Krankenunterlagen und Endoskopieprotokolle weitmöglichst erfaßt.

3.2.5.2 Statistische Methoden

Die statistische Berechnung erfolgte nach dem exakten, zweiseitigen Fisher - Test. *

* Für die Hilfe bei der statistischen Auswertung danke ich Herrn Dr.med. König im Hause.

4.1 Altersverteilung

Table 4.1

Alter	Gruppe A	Gruppe B
0 - 40	5	2
41 - 50	7	10
51 - 60	12	5
61 - 70	9	6
71 - 80	14	5
über 80 a	4	4
Gesamt	51	32
XXX		
Über 60 a	27	15
Altersspanne	26 - 89	17 - 84
Durchschnittsalter	62,1 a	59,1 a

4.2 Geschlechtsverteilung

In beiden Gruppen überwiegen entsprechend der höheren Inzidenz die männlichen Patienten, in der Gruppe B allerdings ungleich deutlicher.

T a b e l l e 4 . 2

Geschlechtsverteilung

	Gruppe A (Laser)	Gruppe B (L + A)
männlich	31	26
weiblich	20	6

4.3 Lokalisation

Bezüglich der Lokalisation sind die Blutungsquellen in beiden Gruppen homogen verteilt.

T a b e l l e 4 . 3

Lokalisation der Blutungsquellen

	Gruppe A (Laser)	Gruppe B (L + A)
ulcus ventr.	24	15
ulcus duod.	24	14
ulcus pept. jejuni	3	3

4 . 4 R i s i k o f a k t o r e n

Sind in der nachfolgenden Tabelle bei der Gruppe A in Klammern andere Werte angegeben als die Gesamtzahl 51, so beinhaltet die vorliegende Zahl die Patienten, anhand deren Daten eine Auswertung des jeweiligen Kriteriums möglich war.

T a b e l l e 4 . 4 . 1

Risikofaktoren

	Gruppe A (Laser)	Gruppe B (L + A)
Durchschnittsalter	62 a	59 a
Alter > 60a	27 / 51 (53 %)	15 / 32 (47 %)
Mind. 2 Begleiterkrank.	26 / 51 (51 %)	14 / 32 (44 %)
Analgeticaeinnahme	15 / 44 (34 %)	12 / 32 (38 %)
Hb < 9	35 / 47 (74 %)	17 / 32 (53 %)
Frühere Blutung	11 / 51 (22 %)	7 / 32 (22 %)

Die Tabelle 4.4.1 zeigt, daß in beiden Kollektiven ein hoher Anteil der Patienten mit Risikofaktoren belastet war. Die Verteilung in den beiden Gruppen zeigt eine relativ gute Übereinstimmung, wenn auch tendentiell die Gruppe A etwas höher belastet zu sein scheint.

T a b e l l e 4 . 4 . 2

Anamnestische Daten

	Gruppe A Laser	Gruppe B L + A
Chron. Ulcusanamnese	16 / 43 (37 %)	11 / 32 (34 %)
Vor-OP im Gastro- intestinaltrakt	11 / 51 (22 %)	6 / 32 (19 %)

In beiden Gruppen bestand in etwa 1/3 der Fälle eine chronische Ulcuserkrankung bzw. war in ca. 1/5 der Fälle eine Operation im Gastrointestinaltrakt in der Vorgeschichte durchgeführt.

4 . 5 Vergleich der Therapieergebnisse beider Behandlungsgruppen.

In die Auswertung gingen auch sämtliche durch eine Begleiterkrankung mit oder wesentlich verursachten Todesfälle ein.

Außerdem wurden auch technische Defekte (z.B. Lichtleiterabbruch) oder mangelnde Einstellbarkeit der Blutung als nicht erfolgreiche Behandlung gewertet.

Tabelle 4.5								
Ergebnisse in der Gegenüberstellung								
	Therapiegr.		perm.Blutst.		Not-OP		Letalität	
Gruppe	A L	B L+A	A L	B L+A	A L	B L+A	A L	B L+A
F Ia	30	6	8	3 n.s.	19	3 n.s.	11	2 n.s.
F IIa	21	26	11	22 p < 0.03	9	4 p < 0.05	4	0 p < 0.04
gesamt	51	32	19	25 p < 0.0005	28	7 p < 0.004	15	2 p < 0.02

Eine permanente Blutstillung durch endoskopische Therapie über die Dauer des stationären Aufenthalts konnte insgesamt in Gruppe A bei 19/51 Patienten, in Gruppe B dagegen bei 25/32 Patienten erreicht werden ($p < 0,0005$)

In die Rubrik permanente Blutstillung gingen sämtliche Patienten ein, bei denen die ursprüngliche endoskopische Therapie suffizient war, das heißt, daß es weder zu einem Exitus noch zu einer Not - Operation gekommen war.

Notfalloperationen waren bei 28/51 Patienten in Gruppe A, bei nur 7/32 Patienten in Gruppe B erforderlich.

15/51 Patienten kamen in Gruppe A ad exitum. Davon starben 2 Patienten an pulmonalem Versagen durch Pleuracarcinose bzw. an akutem Herzversagen infolge Cardiomyopathie. Bei beiden Patienten trat bis zu ihrem Ableben keine Rezidivblutung mehr auf.

In Gruppe B starben 2/32 Patienten. Beide hatten als Grunderkrankung eine Leberzirrhose. Der eine von ihnen kam bereits im Lebercoma II - III zur Aufnahme. Die massive Ulcusblutung war auch durch die Notfall - Operation nicht zu beherrschen. Der andere Patient war eine Woche zuvor wegen einer Ulcusblutung in einem auswärtigen Krankenhaus operiert worden und kam jetzt zur endoskopischen Behandlung einer Rezidivblutung. Nach Blutstillung trat keine weitere Rezidivblutung auf. Der Patient verstarb im Lebercoma und im septischen Schock.

Der Unterschied in der Letalität am Gesamtkollektiv beider Gruppen ist signifikant ($p < 0,02$). Die kleine Anzahl an Forrest Ia - Blutungen in Gruppe B läßt keinen Vergleich mit Gruppe A zu. Dagegen ergeben sich bei separater Auswertung der Ulcusblutungen Forrest IIa ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen den beiden Therapiegruppen hinsichtlich permanenter Blutstillung, Notfalloperationsfrequenz und Letalität zugunsten der kombinierten Therapie.

4 . 6 Reaktivierung der Forrest IIa - Blutungen

Bei nichtblutenden, sichtbaren Gefäßstümpfen kommt es in einem Teil der Fälle unter Lasertherapie zu einer Reaktivierung der Blutung, die durch weitere Laser applikation nicht immer beherrschbar ist. Das Verhalten der beiden Therapiegruppen im Hinblick auf diese Problematik zeigt die Tabelle 4.6.

T a b e l l e 4 . 6

Reaktivierung bei Forrest IIa - Blutungen

	Gruppe A	Gruppe B
Gesamt:	21	26
Primärer Behandlungserfolg:	11	23
Blutungsreaktivierung:	10	3
Blutstill. nach weiterer Laserkoagulation:	7	3
Kein Erfolg	3	0

Eine Reaktivierung ereignete sich in Gruppe A bei 10/21 Patienten und war in 3 Fällen durch weitere endoskopische Laser-Therapie nicht beherrschbar. In Gruppe B trat bei 3/26 Patienten eine Reaktivierung der Blutung auf, die in allen Fällen endoskopisch gestillt werden konnte.

4 . 7 Zeitintervall zwischen Lasertherapie und Rezidivblutung

T a b e l l e 4 . 7

Rezidivblutung nach Lasertherapie

	n ges.	0-24 h	24-48 h	48-120 h	>120 h
Gr. A	21	13 (63%)	4 (19%)	2 (9 %)	2 (9 %)
Gr. B	8	0 (0 %)	2 (25%)	1 (12%)	5 (63%)
		p < 0.005	n.s.	n.s.	p < 0,02

Unter kombinierter Therapie traten Blutungsrezidive nicht nur seltener, sondern auch nach einem signifikant größerem Zeitintervall auf. Während in Gruppe A unter alleiniger Lasertherapie ca. 2/3 der Rezidivblutungen sich innerhalb der ersten 24 Stunden ereigneten, so wurden in Gruppe B 2/3 der Rezidive erst nach 120 und mehr Stunden beobachtet.

4 . 8 Häufigkeit postoperativer Rezidivblutungen

T a b e l l e 4 . 8

Rezidivblutungen nach Notfalloperationen

	Gruppe A Laser	Gruppe B L + A
Zahl der notoperierten Patienten	28 (51)	7 (32)
Rezidivblutungen nach Op	5 (28) = 18 %	2 (7) = 28 %

In Übereinstimmung mit anderen Studien ((09,15))
traten auch bei uns nach Notfall - Operation in beiden
Gruppen in etwa 1/4 der Fälle erneute Rezidivblutungen
auf.

5. D i s k u s s i o n

Die Mehrzahl der Blutungen an gastroduodenalen Ulcera kommt spontan zum Stillstand und dürfte daher nicht von einem operativen bzw. endoskopisch - therapeutischen Vorgehen profitieren. Deswegen wurden zur Beurteilung nur schwere arterielle Ulcusblutungen der Forrest - Kategorien Ia und IIa herangezogen, bei denen Rezidivblutungsrate und Letalität 2-3 - fach erhöht sind ((13,14,25,26,34)). Wir haben uns für diese Selektion entschieden, weil sie endoskopisch kurzfristig exakt erfaßbar ist, eine rasche Therapieentscheidung erlaubt und das blutungsbedingte Letalitätsrisiko im wesentlichen beinhaltet.

Die vorliegende Studie vergleicht eine retrospektive Selektion mit einer prospektiven Gruppe. Ein prospektiver Vergleich beider Methoden erschien uns aufgrund der unbefriedigenden Ergebnisse der alleinigen Laserkoagulation problematisch.

Die Bedingungen hinsichtlich Erfahrungsstand der beteiligten Gastroenterologen, Anaesthesisten, Funktionsschwestern und Intensivärzten sowie der apparativen Voraussetzungen waren für beide Therapiegruppen vergleichbar.

Die hohe Risikobelastung der Patienten beider Gruppen wird nicht nur durch die Selektion von Forrest Ia und IIa - Ulcusblutungen, sondern auch durch den

vergleichbar hohen Anteil von Patienten mit einem Alter von über 60 Jahren, einem niedrigsten Hb-Wert unter 9 g%, aktueller Schmerzmitteleinnahme und 2 bzw. mehr Begleiterkrankungen in beiden Therapiegruppen (Tab. 4.4) dokumentiert.

Die Ergebnisse beider Gesamtkollektive zeigen eine signifikante Überlegenheit der kombinierten Therapie gegenüber der alleinigen Lasertherapie bezüglich der permanenten Blutstillung, Notfalloperationsfrequenz und Letalität.

Patienten mit schweren arteriellen Ulcusblutungen sind generell als Risikopatienten anzusehen und durch Schock und Operationstrauma besonders gefährdet. (In der Gruppe A sind von den 13 ursächlich der Blutung zuzuordnenden Todesfällen 12 bei notfalloperierten Patienten eingetreten)

Kann mit einer endoskopischen Behandlung eine Operation zum kritischen Zeitpunkt oder überhaupt vermieden werden, so ist ein geringeres Risiko für den Patienten zu erwarten.

Daß auch die Notfalloperation keine absolut sichere Blutstillungsmethode ist, zeigen die Rezidivblutungen nach Op in ca. 1/4 der Fälle in beiden Gruppen. (Tab. 4.9)

Unsere Ergebnisse, sowohl mit alleiniger Lasertherapie, wie auch mit der kombinierten Behandlung, zeigen eine weitgehende Übereinstimmung mit denen von Rutgeerts et al. 1982/84. ((25,26))

Dagegen geben 2 kontrollierte Studien einen

signifikanten Therapieerfolg bei arteriellen
Ulcerblutungen durch alleinige Neodym - YAG -
Lasertherapie an.

Eine genauere Analyse der Studie von McLoed ((19))
zeigt jedoch, daß von insgesamt 12 für die
Lasertherapie vorgesehenen Patienten 4 wegen zu
starker Blutung, endoskopischer Komplikationen und
ungünstiger Lage der Blutungsquelle aus der Studie
ausgeschlossen wurden.

Auch in der Studie von Swain ((36)) wurden 19 % der
Patienten aus ähnlichen Gründen ausgeschlossen. Dieses
Kollektiv ist nicht näher dargestellt.

Kiefhaber ((18)) gibt bei 944 Ulcerblutungen an 778
Patienten der Gruppen Forrest Ia und Ib eine primäre
Blutstillungsrate von 94 % an. Eine Risikoselektion
wurde nicht vorgenommen. Nähere Angaben über
Notfalloperationsfrequenz und eine auf Forrest - Ia
und IIa Ulcerblutungen spezifizierte Letalität fehlen.

Die Injektionstherapie wurde ursprünglich nur für die
Behandlung der Varizenblutung angewendet. In den
letzten Jahren wird die Methode auch bei nicht
varizenbedingten Blutungen eingesetzt.

Soehendra et al. ((32,33)), die diese Methode erstmals
anwandten und das größte Patientenkollektiv
präsentieren, injizieren für die Blutstillung
Adrenalin 1:10000 ca. 10 ml und zur Koagulation
Polidocanol 1%ig.

Nach unseren Erfahrungen ist Polidocanol als
koagulierendes Agens wegen seiner nicht steuerbaren
Nekrosebildung eher als problematisch einzustufen. Bei
2 Patienten mit Blutungen aus ulcera duodeni, die
nicht in die Endoskopie - Abteilung transportiert
werden konnten, trat nach Infiltration mit Polidocanol

ein großes transmurales Hämatom bzw. eine massive Einblutung in das Mesenterium auf.

Der zeitlich begrenzte Blutstillungseffekt durch die Injektion vor der Lasertherapie erscheint uns als deutlicher Vorteil, der vor allem in der unterschiedlichen Frequenz von reaktivierten Forrest IIa - Blutungen zum Ausdruck kommt.

In Gruppe A führte die Laserkoagulation noch bei etwa jeder 2. Forrest IIa - Blutung zu einer Reaktivierung, in der Gruppe B hingegen trat dieser Effekt nur bei jedem 9. Patienten auf. Die zusätzliche blutstillende Wirkung durch die vorherige Infiltration findet auch in einer besseren Beherrschbarkeit der reaktivierten Blutung ihren Niederschlag.

Wir nehmen an, daß durch die lokale Injektion von Adrenalin mit temporärer Blutstillung die nachfolgende Laserkoagulation in mehrfacher Hinsicht optimiert werden kann. Durch bessere Übersicht wird die praktische Anwendung der Methode erleichtert. Durch die vorangehende Blutstillung werden die physikalischen Bedingungen für die Einwirkung des Lasers im Gewebe verbessert. Die Absorption der Laserenergie durch laufendes Blut, durch Koagel und durch die resultierende Carbonisation wird gesenkt, so daß die Laserkoagulation besser steuerbar und effektiver wird.

Sowohl die erhöhte Rate an permanenten Blutstillungen wie auch die im Intervall signifikant später auftretenden Rezidivblutungen unterstreichen diese Vorstellungen.

Insgesamt zeigen unsere Ergebnisse, daß die Therapie von arteriellen Ulcusblutungen mit dem Neodym - YAG - Laser durch vorhergehende lokale Adrenalininfiltration verbessert werden kann.

6. Zusammenfassung

Die Behandlung von Ulcusblutungen mit dem Nd-YAG-Laser hat sich insgesamt als effektiv erwiesen. Bei schweren arteriellen Ulcusblutungen ist ihr Nutzen jedoch umstritten. Es wurde deshalb die Wirksamkeit eines neuen Therapieansatzes erprobt, bei dem eine lokale Injektion von Adrenalin 1:10000 mit nachfolgender Laserkoagulation kombiniert wird.

In einer prospektiven Studie wurden 32 konsekutive Patienten mit gastroduodenalen Ulcusblutungen der Stadien Forrest Ia (spritzenartige Blutung, $n = 6$) und Forrest IIa (nicht blutender sichtbarer Gefäßstumpf, $n = 26$) mit der kombinierten Therapie behandelt.

Die Ergebnisse wurden einem historischen Kontrollkollektiv von 51 Patienten, ebenfalls ausschließlich mit gastroduodenalen Ulcusblutungen der Stadien Forrest Ia ($n = 30$) und IIa ($n = 21$), gegenübergestellt, die nur mit Laserkoagulation behandelt worden waren.

Die Dokumentation erfolgte mit Hilfe von standardisierten Fragebögen (Anamnese, Endoskopiebefund, Verlaufsverfolgung), die in der prospektiven Gruppe begleitend bis zur Entlassung bzw. bis zum Ableben der Patienten geführt wurden. In der retrospektiven Gruppe wurden die Daten aus den Krankenakten weitestmöglich in derselben Weise erfaßt.

Die statistische Auswertung wurde nach dem zweiseitigen exakten Fisher-Test vorgenommen.

Beide Patientengruppen waren hinsichtlich Blutungsanamnese, Risikofaktoren sowie klinischer Rahmenbedingungen gut miteinander vergleichbar.

Im Vergleich der beiden Kollektive insgesamt war die kombinierte Therapie bezüglich permanenter Blutstillung (25/32 gegenüber 19/51; $p < 0,0005$), Notfalloperationsfrequenz (7/32 gegenüber 28/51; $p < 0,004$) und Letalität (2/32 gegenüber 15/51; $p < 0,02$) signifikant überlegen. Aufgrund der geringen Fallzahl der prospektiven Gruppe ist eine gesonderte Auswertung der Ulcusblutungen Forrest Ia nicht sinnvoll. Bei separater Auswertung der Forrest IIa - Blutungen beider Gruppen ergaben sich ebenfalls signifikante Unterschiede zugunsten der kombinierten Therapie.

Rezidivblutungen traten bei der kombinierten Therapie nicht nur seltener (8/32 gegenüber 21/51) sondern auch nach einem signifikant größerem Intervall auf. Bei den Forrest IIa - Patienten, die alleine mit Laserlicht therapiert wurden trat in 10 von 21 Fällen eine Reaktivierung der Blutung unter Laserbehandlung ein, sie konnte in 3 Fällen endoskopisch nicht beherrscht werden. In der Gruppe mit kombinierter Therapie wurde nur bei 3 von 26 Patienten eine Reaktivierung der Blutung beobachtet, die in allen Fällen mit weiterer Laserkoagulation gestillt werden konnte.

In beiden Gruppen kam es auch nach Notfalloperationen zu Rezidivblutungen, bei der kombinierten Therapie in 2/7 Fällen, bei der alleinigen Laser-Gruppe in 5/28 Fällen.

In Übereinstimmung mit einer vergleichbaren Studie von Rutgeerts ((26)) zeigen diese Ergebnisse, daß durch vorhergehende Infiltration der Blutungsquelle mit Adrenalin die Wirksamkeit der Neodym - YAG - Lasertherapie bei arteriellen Ulcusblutungen verbessert werden kann.

7. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

((01)) Allan R.N., Dykes P.
A study of the factors influencing mortality rates
from gastrointestinal haemorrhage.
Quart. J. Med. 1976 180:533-550

((02)) Allgöwer M.
Allgemeine und spezielle Chirurgie.
Springer 3.Auf. 1976

((03)) Avery-Jones (1956)
Hematemesis and melena. With special reference to
causation and to the factors influencing the mortality
from bleeding peptic ulcers.
Gastroenterology 30: 166-189

((04)) Brearly S., Morris D.L., Hawker P.C., Dykes
P.W., Keighley M.R.B.
Prediction of mortality at endoscopy in bleeding
peptic ulcer disease.
Endoscopy 1985 17:173-174

((05)) Dixon J.A., Berenson M.M., McCloskey D.W.
Neodymium-Yag laser treatment of experimental canine
gastric bleeding.
Gastroenterology 1979 77:647-651

((06)) Dronfield M.W., Atkinson M., Langman M.J.S.
Effect of different operation policies on mortality
from bleeding peptic ulcer.
Lancet 1956 I:1126-1128

((07)) Dwyer R.M., Haberback B.J., Bass M. et al
Laser induced hemostasis in the canine stomach. Use of
a flexible fiberoptic delivery system.
JAMA 1975 231:486-489

((08)) Eichfuß H.P., Farthmann E., Horatz K.,
Schreiber H.W.
Die große Blutung aus Magen und Zwölffingerdarm.
Dtsch. Med. Wochenschr. 1976 101:753-755

((09)) Feifel G., Heberer G.
Die Problematik der akuten oberen gastrointestinalen
Blutung.
Chirurg 48:204-211

((10)) Fleischer D.
Etiology and prevalence of severe persistent upper
gastrointestinal bleeding.
Gastroenterology 1983 84:538-543

((11)) Fleischer D.
Endoscopic therapy in upper gastrointestinal bleeding
in humans.
Gastroenterology 1986 90:217-234

((12)) Forrest J.A.H., Finlayson, Shearman
Endoscopy in gastrointestinal bleeding.
The Lancet Aug. 1974

((13)) Foster D.N., Miloszewski K.J.A., Losowsky M.S.

Stigmata of recent haemorrhage in diagnosis and prognosis of upper gastrointestinal bleeding.

Br Med J (1978) II:1173-1177

((14)) Griffiths W.J., Neumann D.A., Welsch J.D.

The visible vessel as an indicator of uncontrolled or recurrent gastrointestinal hemorrhage.

New England Journal of Medicine 1979 Vol.300/25

((15)) Johannson C., Barany F.

A retrospective study on the outcome of massive bleeding from peptic ulceration.

Scand. J. Gastroenterol. 1973 8:113-118

((16)) Kiefhaber P., Nath G., Moritz K.

Endoskopische Blutstillung gastrointestinaler Blutungen mit einem leistungsstarken Neodym-Yag-Laser. Der Chirurg 1977

((17)) Kiefhaber P., Nath G., Moritz K.

Endoscopical control of massive gastrointestinal hemorrhage by irradiation with a high-power Neodymium-YAG Laser.

Prog Surg (1977) 15:140-155

((18)) Kiefhaber P., Kiefhaber K., Huber F.

Der endoskopisch therapeutische Einsatz des Neodym - YAG Lasers bei der gastrointestinalen Blutung.

Verdauungskrankheiten 1984 Nr.3:132-140

((19)) MacLoed I.A., Mills P.R., MacKenzie J.F.,
Joffe S.N., Russell R.I., Carter D.C.
Neodymium yttrium aluminium garnet laser
photocoagulation for maior hemorrhage from peptic
ulcers and single vessels: a single blind controlled
study.

British Medical Journal 1983 Vol.286

((20)) Messmer K., Sunder-Plassmann L.
Schock. In:
Pathophysiologische Grundlagen der Chirurgie (von T.O.
Lindenschmidt)
Thieme 2.Auf. 1975

((21)) Nath G., Gorisch W., Kiefhaber P.
First laser endoscopy via a fiberoptic transmission
system.
Endoscopy 1973 5:208-213

((22)) Northfield T.C.
Factors predisposing to recurrent hemorrhage after
acute gastrointestinal bleeding.
Brit. Med. J. (1971) 1:26-28

((23)) Nudel J., Guarena J., Milman P.J., Grant D.,
Cecchetti C., Falkenstein D.B., Zimmon D.S.
Endoscopic diagnosis of active bleeding: a prognostic
sign in upper gastrointestinal hemorrhage.
Gastrointestinal Endoscopy 1977 23:237

((24)) Peterson W.L. et al.
Routine early endoscopy in upper gastrointestinal
tract bleeding.
New England Journal of Medicine 1981 Vol.304 Nr.16

((25)) Rutgeerts P., Vantrappen G., Broeckaert L. et
al.
Controlled trial of Yag-Laser treatment of upper
digestive hemorrhage.
Gastroenterology 1982 83:410-416

((26)) Rutgeerts P., Vantrappen G. et al.
A new and effective technique of Yag-Laser
photocoagulation for severe upper gastrointestinal
bleeding.
Endoscopy 1984 16:115-117

((27)) Sander, Pösl, Spuhler, Hitzler
Der Neodym-Yag-Laser: Ein effektives Instrument für
die Stillung lebensbedrohlicher
Gastrointestinalblutungen.
Leber Magen Darm 1981 11 Nr.1

((28)) Schönborn H.
Kap. III Schock (aus Gros/Schölmerich, Lehrbuch der
inneren Medizin)
Schattauer Verl. 1982

((29)) Siewert J.R., Blum A.L., Farthmann A.H.,
Lankisch P.G.
Gastrointestinale Notfalltherapie
Springer Berlin 1982

((30)) Silverstein F.E., Protell R.L., Piercy J. et al
Endoscopic laser treatment. II. comparison of the efficacy of high and low power photocoagulation in control of severely bleeding experimental ulcers.
Gastroenterology 1977 73:481-486

((31)) Silverstein F.E., Gilbert D.A., Tedesco F.J., Buenger N.K., Persing J. and the members of the ASGE
The National ASGE Survey on Upper Gastrointestinal Bleeding
Gastroint. Endoscopy 1981 Vol.27,Nr.2:73-102

((32)) Soehendra N., Knipper A.
Endoskopische Unterspritzung zur Blutstillung im Verdauungstrakt.
D M W 1977 102 (1688-1690)

((33)) Soehendra N., Kempeneers I, De Heer K
Endoskopische Injektionsmethode zur Blutstillung im Verdauungstrakt.
Dtsch Med Wschr 1982 107:1474-1476

((34)) Storey D.W., Brown S.G., Swain C.P., Salmon P.R. et al.
Endoscopic prediction of recurrent bleeding in peptic ulcers.
New England Journal of Medicine 1981 Vol.315 (915/6)

((35)) Sunder-Plassmann L., Messmer K.
Funktionelle Veränderungen der Mikrozirkulation im Schock. In:
Klinische Anästhesiologie und Intensivtherapie. Bd. 5.
Springer 1974

((36)) Swain C.P., Bown S.G., Salmon P.R., Kirkham J.S., Northfield T.C.
Controlled trial of Nd-YAG-laser photocoagulation in bleeding peptic ulcers.
Lancet 1986 I:1113-1117

((37)) Swain C.P., Salmon P.R.
GI - bleeding - upper gastrointestinal tract
Scandinavian Journal of Gastroenterology 1984 19

((38)) Swain C.P., Storey D.W. et al.
Nature of the bleeding vessel in recurrently bleeding gastric ulcers.
Gastroenterology 1986 90:595-608

((39)) Vallon A.G., Cotton P.B., Laurence B.H., Miro J.R.A., Salord Osés J.C.
Randomized trial of endoscopic Argon-Laser photocoagulation in bleeding peptic ulcers.
Gut 1981 22 228-233

((40)) Welch C.E.
Treatment of acute upper gastroduodenal hemorrhage.
JAMA 141:1113-1119

((41)) Wilkinson R.H.
Management of acute upper gastrointestinal hemorrhage.
Can. J. Surg. 1973 16:92-96

8. Lebenslauf

Ich, Stefan Alexander Martinoff wurde am 26.11.1957 in München als Sohn der Charlotte und des Dimitter N. Martinoff geboren.

Im Herbst 1964 wurde ich in die Volksschule an der Herterichstraße in München-Solln eingeschult, von wo ich 1968 in das Albert-Einstein-Gymnasium übertrat. Dort erlangte ich am 24.6.77 die allgemeine Hochschulreife mit der Durchschnittsnote 1,0 und wurde für das Maximilianeum vorgeschlagen.

Zum Wintersemester 1977 nahm ich an der Ludwig-Maximilians-Universität das Studium der Medizin auf. 1979 absolvierte ich das Physikum, 1980 das erste und 1982 das zweite Staatsexamen. 1982/83 war ich während des Praktischen Jahres an der Medizinischen Klinik Innenstadt, an der Chirurgischen Klinik Innenstadt sowie an der Orthopädischen Klinik der Universität tätig.

Im September 1983 begann ich mit den Arbeiten an meiner Doktorarbeit in der endoskopischen Abteilung der Medizinischen Klinik Innenstadt.

Am 28.10.1983 bestand ich die Ärztliche Prüfung.

Vom 1.1.1984 bis 31.12.1984 war ich als Assistenzarzt an der Strahlenklinik des Zentralklinikums in Augsburg tätig.

Seit dem 1.1.1985 bin ich als wissenschaftliche Hilfskraft in der Radiologischen Klinik der Universität beschäftigt.

D a n k s a g u n g

Mein herzlichster Dank gilt allen Mitarbeitern der Medizinischen Klinik Innenstadt, deren Hilfe mir im Rahmen meiner Doktorarbeit zuteil wurde.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. Heldwein, der mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand und mit viel Geduld und Hilfsbereitschaft alle Phasen meiner Arbeit betreute.

